

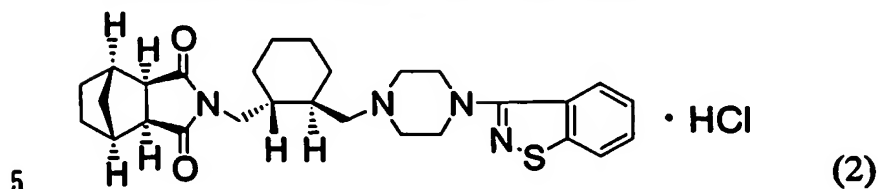
1

明細書

イミド化合物の製造方法

技術分野

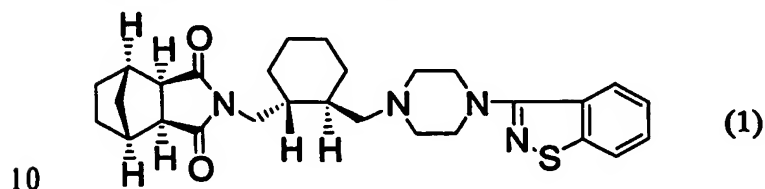
本発明は向精神性物質として有用な式（2）



で表されるイミド化合物塩酸塩またはそのエナンチオマーの製造方法に関する。

背景技術

遊離のイミド化合物（1）



をアセトン中、塩化水素 2-プロパノールで処理し、結晶化することにより前記式（2）で表されるイミド化合物塩酸塩が製造されることが記載されている。しかしながら、工業的製法としては、用いる試剤の入手容易性、取り扱いやすさという点で十分満足すべきものではなかった（特開平 5-17440 号）。

15

発明の開示

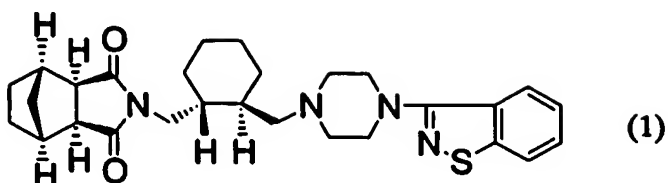
本発明は、工業的製法として優れた前記イミド化合物塩酸塩の製造方法を提供することを目的とする。

本発明者らは、上記課題を解決するため鋭意研究を行った結果、前記式（1）で表される化合物を親水性溶媒中、塩酸水溶液で処理し、結晶化することにより、温和で簡便な反応条件下、高収率で高品質の前記式（2）で表されるイミド化合物塩酸塩が得られることを見だし、本発明を完成したものである。

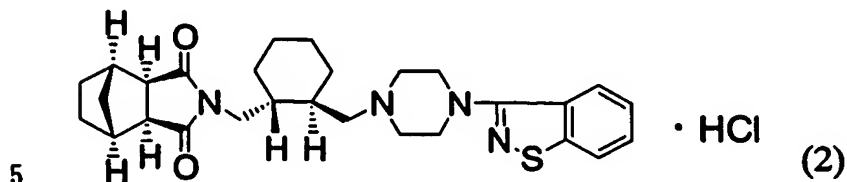
すなわち、本発明は、

20

[1] 式 (1)



で表される化合物またはそのエナンチオマーを親水性溶媒中、塩酸水溶液で処理し、結晶化することを特徴とする式 (2)



で表されるイミド化合物塩酸塩またはそのエナンチオマーの製造方法、

[2] 親水性溶媒がケトン性溶媒である上記 1 記載のイミド化合物塩酸塩の製造方法、

[3] 親水性溶媒がアセトンである上記 1 記載のイミド化合物塩酸塩の製造方法、

10 [4] 塩酸水溶液が 1.8 ~ 14.4 % 塩酸水溶液である上記 1、2、3 のいずれかに記載のイミド化合物塩酸塩の製造方法、

[5] 塩酸水溶液が 3.0 ~ 5.0 % 塩酸水溶液である上記 1、2、3 のいずれかに記載のイミド化合物塩酸塩の製造方法、

に関する。

15 前記式 (2) で表されるイミド化合物塩酸塩またはそのエナンチオマー（以下、これらを単に式 (2) で表されるイミド化合物塩酸塩、あるいはイミド化合物塩酸塩 (2) ということがある）は、前記式 (1) で表される化合物またはそのエナンチオマー（以下、これらを単に式 (1) で表される化合物、あるいは化合物 (1) ということがある）の親水性溶液を塩酸水溶液で処理し、結晶化させることにより
20 製造することができる。また、式 (1) で表わされる化合物は、例えば特開平 5-17440 号記載の方法に準じて製造することができる。

親水性溶媒としては、ケトン性溶媒、エーテル系溶媒、アルコール性溶媒が挙げられ、好ましくはケトン性溶媒が挙げられる

3

ケトン性溶媒としては、アセトン、メチルエチルケトン、4-メチル-2-ペンタノンなどの、炭素数6以下のジアルキルケトンが挙げられ、好ましくはアセトン、メチルエチルケトンが挙げられ、より好ましくはアセトンが挙げられる。

エーテル系溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどの炭素数6以下の環式エーテル、ジメチルエーテル、ジエチルエーテルなどの炭素数6以下の非環式ジアルキルエーテルが挙げられ、好ましくはテトラヒドロフランが挙げられる。

アルコール溶媒としては、2-プロパノール、エタノール、メタノール、エチレングリコールなどの炭素数6以下のアルコールが挙げられ、好ましくは2-プロパノールが挙げられる。

10 親水性溶媒の使用量としては、通常化合物(1)の3~100倍量(重量)が挙げられる。好ましくは5~30倍量(重量)が挙げられ、より好ましくは7~15倍量(重量)が挙げられる。

化合物(1)を親水性溶媒に溶解する温度としては、通常0℃から還流温度までの範囲が挙げられる。好ましくは25℃から還流温度までの範囲が挙げられ、エー
15 テル系溶媒以外の溶媒については、より好ましくは45℃から還流温度までの範囲が挙げられる。

塩酸水溶液の塩化水素濃度は特に限定されず、例えば0.3~36%塩酸水溶液が挙げられる。好ましくは、(i)イミド化合物塩酸塩の結晶中の親水性溶媒量、
(ii)イミド化合物塩酸塩の結晶中の不純物量、(iii)収率(表1参照)から、
20 1.8~14.4%塩酸水溶液、より好ましくは約3.0~5.0%塩酸水溶液が挙げられる。

塩酸の当量数としては、化合物(1)に対して、通常0.9~3当量が挙げられる。好ましくは1.0~2.0当量が挙げられ、より好ましくは1.0~1.3当量が挙げられる。

25 化合物(1)を親水性溶媒中、塩酸水溶液で処理し、結晶化する際の温度は特に限定されないが、冷却下あるいは加温しながら実施してもよく、通常0℃から還流温度までの範囲、好ましくは25℃から還流温度までの範囲、より好ましくは50

℃から還流温度までの範囲で実施することができる。

化合物（１）の親水性溶媒溶液と塩酸水溶液の混合方法は特に限定されないが、例えば、化合物（１）の親水性溶媒溶液に塩酸水溶液を加える方法、塩酸水溶液に化合物（１）の親水性溶媒溶液を加える方法、化合物（１）の親水性溶媒溶液と塩酸水溶液とを一つの反応容器に同時に加える方法、化合物（１）の親水性溶媒溶液に、塩酸水溶液と親水性溶媒の混合溶液を加える方法、化合物（１）の親水性溶媒溶液を、塩酸水溶液と親水性溶媒の混合溶液に加える方法、などが挙げられる。

化合物（１）の親水性溶媒溶液と塩酸水溶液とを混合するのに要する時間は特に限定されないが、例えば、両者を一気に混合する方法、あるいは一方をもう一方に時間をかけて加えながら混合する方法などが挙げられる。通常は、一方をもう一方に時間をかけて加えながら混合する方法により行う。この場合の時間としては、例えば１分～６時間が挙げられ、好ましくは、３分～３時間が挙げられる。

塩酸処理操作により析出したイミド化合物塩酸塩の結晶を常法に従って、例えば濾過することにより前記式（２）で表されるイミド化合物塩酸塩を取り出すことができる。濾過する前の反応スラリーの温度は、特に限定されないが、通常は冷却下または加温下で保温することにより十分結晶析出させた後に濾過を行う。反応スラリーを保温する温度としては、通常－２０～６０℃の範囲、好ましくは－１０～２５℃、より好ましくは０～１０℃の範囲で選択することができる。

こうして取り出されたイミド化合物塩酸塩（２）は、乾燥することにより、溶媒を除いた形態として取り出すことができる。乾燥方法としては、特に限定されないが、例えば減圧乾燥、常圧下の乾燥、窒素あるいは空気気流などの不活性ガスによる通気乾燥などが挙げられる。乾燥温度は特に限定されないが、冷却下または加温下で乾燥を行うことができる。好ましくは０～５０℃が挙げられる。

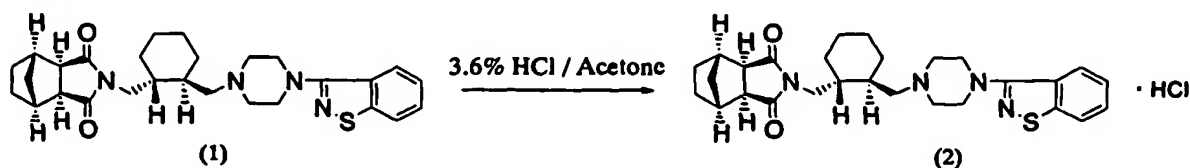
こうして得られた前記式（２）で表されるイミド化合物塩酸塩は、例えば精神分裂病などの治療剤として有用であることが知られている（特開平５－１７４４０号公報）。

塩酸／溶媒のように塩酸ガスと溶媒とから（混合により）調整する必要がなく、

入手容易で、安全性に優れ、操作性に優れた塩酸水溶液を用いることにより、前記式(1)で表される化合物からイミド化合物塩酸塩の工業的に有利な製造が可能になった。

次に実施例を挙げて、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

実施例 1



(1R, 2S, 3R, 4S) - N - [(1R, 2R) - 2 - [4 - (1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル) - 1-ピペラジニルメチル] - 1-シクロヘキシルメチル] - 2, 3-ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタンジカルボキシイミド (8. 25 g) を、アセトン (102 g) 中で加熱還流して溶解させ、アセトン溶液とした。3. 6% 塩酸水溶液 (18. 5 g、1. 1 当量) を約 55℃ に保ちながら、この中へ、上で得たアセトン溶液を約 15 分間で滴下した。滴下終了後さらに、約 60℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を 0℃ まで冷却し、同温度で 1 時間攪拌した後、濾過し、得られた固体を室温で減圧乾燥することにより、(1R, 2S, 3R, 4S) - N - [(1R, 2R) - 2 - [4 - (1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル) - 1-ピペラジニルメチル] - 1-シクロヘキシルメチル] - 2, 3-ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタンジカルボキシイミド塩酸塩を得た。収量 7. 5 g (収率 85%) 。

実施例 2

(1R, 2S, 3R, 4S) - N - [(1R, 2R) - 2 - [4 - (1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル) - 1-ピペラジニルメチル] - 1-シクロヘキシルメチル] - 2, 3-ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタンジカルボキシイミド (8. 25 g) を、アセトン (102 g) 中で加熱還流して溶解させ、アセトン溶液とした。3. 6% 塩酸水溶液 (18. 5 g、1. 1 当量) を約 55℃ に保ちながら、この中へ、上で得たアセトン溶液を約 15 分間で滴下した。滴下終了後さらに、約 60℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を 0℃ まで冷却し、同温度で 1 時間攪拌した後、濾過し、得られた固体を室温で減圧乾燥することにより、(1R, 2S, 3R, 4S) - N - [(1R, 2R) - 2 - [4 - (1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル) - 1-ピペラジニルメチル] - 1-シクロヘキシルメチル] - 2, 3-ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタンジカルボキシイミド塩酸塩を得た。収量 7. 5 g (収率 85%) 。

25 g) を、アセトン (102 g) 中で加熱還流して溶解させ、アセトン溶液とした。このアセトン溶液に約 55℃ で、3.6% 塩酸水溶液 (18.5 g、1.1 当量) を約 15 分間で滴下した。さらに、約 60℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を 0℃ まで冷却し、同温度で 1 時間攪拌した後、濾過し、得られた固体を室温で減圧乾燥することにより、(1R, 2S, 3R, 4S) -N- [(1R, 2R) -2-[4-(1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル) -1-ピペラジニルメチル] -1-シクロヘキシルメチル] -2, 3-ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタンジカルボキシイミド塩酸塩を得た。収量 7.5 g (収率 85%)。

10 実施例 3

実施例 2 において、3.6% 塩酸水溶液 (1.1 当量) を 1 時間かけて滴下した。滴下時間以外は、実施例 2 と同様にして (1R, 2S, 3R, 4S) -N- [(1R, 2R) -2-[4-(1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル) -1-ピペラジニルメチル] -1-シクロヘキシルメチル] -2, 3-ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタンジカルボキシイミド塩酸塩を得た。

実施例 4

(1R, 2S, 3R, 4S) -N- [(1R, 2R) -2-[4-(1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル) -1-ピペラジニルメチル] -1-シクロヘキシルメチル] -2, 3-ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタンジカルボキシイミド (3.5 g) を、アセトン (43 g) 中で加熱還流して溶解させ、アセトン溶液とした。このアセトン溶液に、約 55℃ で、1.8% 塩酸水溶液 (1.1 当量) を約 5 分間で滴下した。さらに、約 60℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を 0℃ まで冷却し、同温度で 1 時間攪拌した後、濾過し、得られた固体を室温で減圧乾燥 (45℃、5 時間) することにより、(1R, 2S, 3R, 4S) -N- [(1R, 2R) -2-[4-(1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル) -1-ピペラジニルメチル] -1-シクロヘキシルメチル] -2, 3-ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタンジカ

ルボキシイミド塩酸塩を得た。

実施例 5

実施例 4 の 1. 8 % 塩酸水溶液 (1. 1 当量) の替わりに 3. 0 % 塩酸水溶液 (1. 1 当量) を用いて、実施例 4 と同様にして (1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - N - [(1 R, 2 R) - 2 - [4 - (1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニルメチル] - 1 - シクロヘキシルメチル] - 2, 3 - ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタンジカルボキシイミド塩酸塩を得た。

10 実施例 6

実施例 4 の 1. 8 % 塩酸水溶液 (1. 1 当量) の替わりに 3. 6 % 塩酸水溶液 (1. 1 当量) を用いて、実施例 4 と同様にして (1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - N - [(1 R, 2 R) - 2 - [4 - (1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニルメチル] - 1 - シクロヘキシルメチル] - 2, 3 - ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタンジカルボキシイミド塩酸塩を得た。

実施例 7

実施例 4 の 1. 8 % 塩酸水溶液 (1. 1 当量) の替わりに 4. 2 % 塩酸水溶液 (1. 1 当量) を用いて、実施例 4 と同様にして (1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - N - [(1 R, 2 R) - 2 - [4 - (1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニルメチル] - 1 - シクロヘキシルメチル] - 2, 3 - ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタンジカルボキシイミド塩酸塩を得た。

実施例 8

25 実施例 4 の 1. 8 % 塩酸水溶液 (1. 1 当量) の替わりに 5. 0 % 塩酸水溶液 (1. 1 当量) を用いて、実施例 4 と同様にして (1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - N - [(1 R, 2 R) - 2 - [4 - (1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - イル) - 1

ーピペラジニルメチル]－1－シクロヘキシルメチル]－2, 3－ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタンジカルボキシイミド塩酸塩を得た。

実施例 9

- 5 実施例 1 の 3. 6 % 塩酸水溶液 (1. 1 当量) の替わりに 5. 0 % 塩酸水溶液 (1. 1 当量) を用いて、実施例 1 と同様にして (1 R, 2 S, 3 R, 4 S)－N－ [(1 R, 2 R)－2－ [4－ (1, 2－ベンズイソチアゾール－3－イル)－1－ピペラジニルメチル]－1－シクロヘキシルメチル]－2, 3－ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタンジカルボキシイミド塩酸塩を得た。

10

実施例 10

- 実施例 2 の 3. 6 % 塩酸水溶液 (1. 1 当量) の替わりに、5. 0 % 塩酸水溶液 (1. 1 当量) を用い、1 時間かけて滴下した。滴下時間、塩酸水溶液の濃度以外は、実施例 2 と同様にして (1 R, 2 S, 3 R, 4 S)－N－ [(1 R, 2 R)－2－ [4－ (1, 2－ベンズイソチアゾール－3－イル)－1－ピペラジニルメチル]－1－シクロヘキシルメチル]－2, 3－ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタンジカルボキシイミド塩酸塩を得た。

15

実施例 11

- 20 実施例 4 の 1. 8 % 塩酸水溶液 (1. 1 当量) の替わりに 7. 2 % 塩酸水溶液 (1. 1 当量) を用いて、実施例 4 と同様にして (1 R, 2 S, 3 R, 4 S)－N－ [(1 R, 2 R)－2－ [4－ (1, 2－ベンズイソチアゾール－3－イル)－1－ピペラジニルメチル]－1－シクロヘキシルメチル]－2, 3－ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタンジカルボキシイミド塩酸塩を得た。

25

実施例 12

実施例 4 の 1. 8 % (1. 1 当量) 塩酸水溶液の替わりに 14. 4 % 塩酸水溶液

(1. 1当量)を用いて、実施例4と同様にして(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニルメチル]-1-シクロヘキシルメチル]-2, 3-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタンジカルボキシイミド塩酸塩を得た。

5

実施例13

実施例4の1. 8%塩酸水溶液(1. 1当量)の代わりに3. 6%塩酸水溶液(1. 1当量)を用いて、実施例4と同様にして(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル)-1-
10 ピペラジニルメチル]-1-シクロヘキシルメチル]-2, 3-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタンジカルボキシイミド塩酸塩を得た。

実施例14

実施例1において、(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-
15 [4-(1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニルメチル]-1-シクロヘキシルメチル]-2, 3-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタンジカルボキシイミド(8. 25g)のアセトン溶液を、3. 6%塩酸水溶液(18. 5g、1. 1当量)に1時間で滴下した。滴下方法以外は、実施例1と同様にして(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-ベンズイ
20 ソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニルメチル]-1-シクロヘキシルメチル]-2, 3-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタンジカルボキシイミド塩酸塩を得た。
。

実施例1~14で得られた(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-
2-[4-(1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニルメ
25 チル]-1-シクロヘキシルメチル]-2, 3-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタンジカルボキシイミド塩酸塩について分析を行い、結果を表1に纏めた。

表 1

実験番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
用いた塩酸水溶液の濃度 (重量%)	3.6%	3.6%	3.6%	1.8%	3.0%	3.6%	4.2%	5.0%	5.0%	5.0%	7.2%	14.4%	36%	3.6%
収率	85%	85%	85%	65%	84%	85%	89%	90%	90%	90%	96%	97%	97%	85%
結晶中のアセトン (重量%)	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.5%	0.5%	1.0%	0.1%
結晶中の不純物量	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.2%	0.1%

結晶中のアセトン量はキャピラリーカラムとFID検出器を用いるガスクロマトグラフ分析、不純物量は逆相ODSカラムとUV検出器を用いる液体クロマトグラフ分析による値である。

5

実施例 15

(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニルメチル]-1-シクロヘキシルメチル]-2, 3-ビスクロ[2, 2, 1]ヘプタンジカルボキシイミド (1.5 g) を、テトラヒドロフラン (5.5 g) 中で加熱還流して溶解させ、テトラヒドロフラン溶液とした。この溶液に還流下、3.6%塩酸 (6.18 g) を加え、反応混合物を20℃まで冷却し、濾過し、得られた固体を室温で減圧乾燥することにより、(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニルメチル]-1-シクロヘキシルメチル]-2, 3-ビスクロ[2, 2, 1]ヘプタンジカルボキシイミド塩酸塩を得た。収量1.34 g (収率83%)。

15

実施例 16

(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニルメチル]-1-シクロヘキシル

20

11

ルメチル] - 2, 3-ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタンジカルボキシイミド (2. 0 g) を、メチルエチルケトン (22 g) 中で約 60℃ に加熱して溶解させ、メチルエチルケトン溶液とした。この溶液に、約 60℃ で、3. 6% 塩酸 (4. 52 g) を加え、反応混合物を 0℃ まで冷却し、濾過し、得られた固体を室温で減圧乾燥
5 することにより、(1R, 2S, 3R, 4S) - N - [(1R, 2R) - 2 - [4 - (1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル) - 1-ピペラジニルメチル] - 1-シクロヘキシルメチル] - 2, 3-ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタンジカルボキシイミド塩酸塩を得た。収量 0. 84 g (収率 39%)。

10 実施例 17

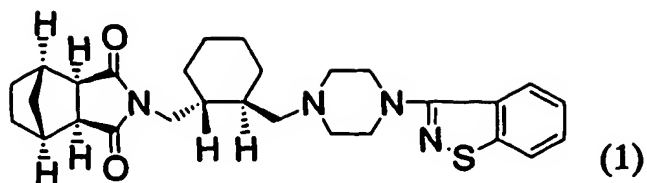
(1R, 2S, 3R, 4S) - N - [(1R, 2R) - 2 - [4 - (1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル) - 1-ピペラジニルメチル] - 1-シクロヘキシルメチル] - 2, 3-ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタンジカルボキシイミド (2. 0 g) を、2-プロパノール (200 g) 中で約 80℃ に加熱して溶解させ、2-
15 プロパノール溶液とした。この溶液に、約 80℃ で、14. 4% 塩酸 (1. 54 g) を加え、反応混合物を 0℃ まで冷却し、濾過し、得られた固体を室温で減圧乾燥することにより、(1R, 2S, 3R, 4S) - N - [(1R, 2R) - 2 - [4 - (1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル) - 1-ピペラジニルメチル] - 1-シクロヘキシルメチル] - 2, 3-ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタンジカルボキシ
20 イミド塩酸塩を得た。収量 2. 05 g (収率 95%)。

産業上の利用可能性

本発明により前記式 (2) で表されるイミド化合物塩酸塩が、工業的に有利な方法で提供されることが可能になった。

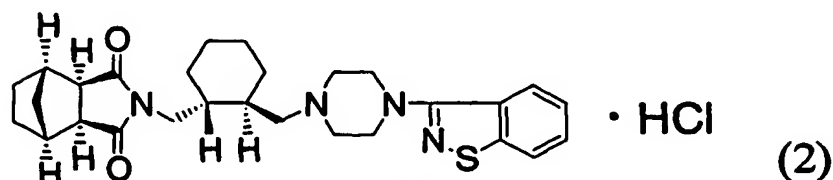
請求の範囲

1. 式(1)



で表される化合物またはそのエナンチオマーを親水性溶媒中、塩酸水溶液で処理し

5 、結晶化することを特徴とする式(2)



で表されるイミド化合物塩酸塩またはそのエナンチオマーの製造方法。

2. 親水性溶媒がケトン性溶媒である請求項1記載のイミド化合物塩酸塩の製造方法。

10 3. 親水性溶媒がアセトンである請求項1記載のイミド化合物塩酸塩の製造方法。

4. 塩酸水溶液が1.8～14.4%塩酸水溶液である請求項1、2、3のいずれかに記載のイミド化合物塩酸塩の製造方法。

15 5. 塩酸水溶液が3.0～5.0%塩酸水溶液である請求項1、2、3のいずれかに記載のイミド化合物塩酸塩の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011035

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D417/12//A61K31/496, A61P25/28, C07M7:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D417/00-417/12, A61K31/00-31/496, A61P1/00-43/00, C07M7:00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 5-17440 A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 26 January, 1993 (26.01.93), Examples & EP 464846 A1 & CA 2046429 A & US 5532372 A & US 5780632 A	1-5
Y	JP 11-503755 A (Hexal Pharmaceuticals, Inc.), 30 March, 1999 (30.03.99), Full text & WO 96/33185 A1 & AU 9649032 A & US 5663381 A & FI 9704002 A & NO 9704846 A & CZ 9703320 A3 & NZ 302872 A & SK 9701436 A3 & HU 9801658 A2 & MX 9708122 A1 & KR 99007912 A & BR 9608177 A	1-5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
18 October, 2004 (18.10.04)

Date of mailing of the international search report
02 November, 2004 (02.11.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011035

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/58835 A1 (DEGUSSA-HUELS AG.), 16 August, 2001 (16.08.01), Full text & JP 2003-522745 A & EP 1254092 A1 & US 6673942 B1	1-5

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07D417/12 // A61K31/496, A61P25/28, C07M7:00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07D417/00-417/12, A61K31/00-31/496, A61P1/00-43/00, C07M7:00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2004年
 日本国実用新案登録公報 1996-2004年
 日本国登録実用新案公報 1994-2004年

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus(STN), REGISTRY(STN), WPI(DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 5-17440 A(住友製薬株式会社) 1993.01.26, 実施例, & EP 464846 A1 & CA 2046429 A & US 5532372 A & US 5780632 A	1-5
Y	JP 11-503755 A(ヘキサル ファーマシューティカルズ インコーポレーテッド) 1999.03.30, 全文参照, & WO 96/33185 A1 & AU 9649032 A & US 5663381 A & FI 9704002 A & NO 9704846 A & CZ 9703320 A3 & NZ 302872 A & SK 9701436 A3 & HU 9801658 A2 & MX 9708122 A1 & KR 99007912 A & BR 9608177 A	1-5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18.10.2004

国際調査報告の発送日

02.11.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

荒木 英 則

4C

9736

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 01/58835 A1 (DEGUSSA-HUELS AKTIENGESELLSCHAFT) 2001. 08. 16, 全文参照, & JP 2003-522745 A & EP 1254092 A1 & US 6673942 B1	1 - 5